



Patrick Boumier,

*CHU Amiens – Hôpital Nord,
Service de Rhumatologie, Amiens.*

Pourquoi nous ne sommes pas Victor Hugo...

Il a écrit son chef d'œuvre « Les misérables » en quelques 24 mois enfermé dans la pièce haute où il travaillait à Guernesey. Il était debout devant son écritoire des heures durant la plume à la main, et dans son imaginaire fertile naissaient Jean Valjean, Cosette, Thénardier et le beau Marius.

Depuis 2003, nous avons publié 36 articles scientifiques à partir de la cohorte ESPOIR

dont 15 en 2012, 5 sont encore sous presse. Eh oui nous ne sommes pas Victor Hugo ! Pour autant la production d'un article scientifique ne fait pas appel à l'imagination. Il en faut quand même pour mettre sur pied une étude utile. Prenons un exemple pour mieux expliquer ce cheminement : celui de l'étude BHYRRA (rien à voir avec une boisson anciennement à la mode). Nous avons appris qu'une bactérie de la bouche au doux nom de Porphyromonas gingivalis pourrait être responsable de la Polyarthrite, ou de la survenue de poussée. Mais nous ne sommes certains de rien.

Le conseil scientifique de la cohorte ESPOIR a accepté le protocole que l'un d'entre eux a envisagé aux fins de démontrer s'il existe un lien entre une poussée de la maladie et la bactérie... Dans ce but, il a fallu contacter des chirurgiens dentistes à travers leur tutelle sur tout le territoire français et qu'ils donnent leur acceptation à des soins très spécifiques. Ils

devront ensuite recevoir les patients et communiquer les prélèvements gingivaux effectués. Lorsque tout sera collecté, viendra le temps de l'exploitation des résultats, puis celui de l'analyse, puis celui de l'écriture, puis celui de la publication après soumission aux revues scientifiques. Tout ce processus risque d'être long. Et voilà pourquoi nous ne sommes pas Victor Hugo. Un travail scientifique ne se réalise pas seul dans son grenier mais est le fruit d'une équipe, et de la collaboration humaine : les patients qui donnent leur consentement au principe, les cliniciens qui suivent ces patients, les chercheurs qui imaginent le progrès à faire, et les rédacteurs qui éditent leurs travaux.

Si dans vos centres de référence, on vous parle de chirurgien dentiste ne déclinez pas l'invitation, prêtez vous au jeu. Cela peut avoir un grand intérêt.

Cette initiative est d'ailleurs tout à fait innovante, car elle consiste non pas à promulguer des essais thérapeutiques traditionnels mais réaliser une étude

interventionnelle sur la cohorte et dans ce sens représente une nouvelle façon de penser le travail de recherche.

Le progrès se fait donc à petit pas, et de petits pas en petits pas parfois d'un bond.

Pour conclure, revenons à Victor Hugo. Son œuvre a traversé les siècles et passionne toujours. Sans être présomptueux, l'on peut d'ores et déjà dire que la cohorte ESPOIR fera date dans l'histoire de la rhumatologie car elle a permis la collaboration de l'ensemble des médecins hospitalo-universitaires et libéraux, attachés à l'objectif du progrès, en cela elle est unique. Mais nous aurons beau faire, les connaissances d'aujourd'hui sont éphémères comme la date de validité des pots de yaourts, et seront obsolètes très rapidement alors que les personnages des misérables sont intemporels.

Voilà pourquoi nous ne sommes pas Victor Hugo.

Olivier Vittecoq,

Service de rhumatologie, CHU de Rouen.

Beaucoup d'ESPOIR dans les biomarqueurs !

Faire le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire qui débute est une étape essentielle. Mais ce n'est pas suffisant. Prédire l'évolution de ce rhumatisme est un enjeu encore plus important. En effet, l'objectif est de proposer désormais un traitement adapté au pronostic présumé de la maladie. En rhumatologie, nous sommes donc déjà dans l'ère de la prédiction à différents niveaux : risque d'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde (PR) lorsque le rhumatisme n'est pas encore clairement identifié ; risque de destruction des articulations et/ou de maladie cardiovasculaire lorsque le diagnostic de PR est déjà établi ; prédiction de la réponse au traitement de fond, notamment aux nouveaux traitements qui sont de plus en plus nombreux. L'idée est ici de s'orienter vers une médecine personnalisée

permettant de proposer le bon traitement au bon malade au bon moment et à la bonne dose sans induire d'effet secondaire.

Au cours de chacune de vos consultations de suivi dans le cadre de la cohorte ESPOIR, les données recueillies à l'interrogatoire, à l'examen clinique et à partir des questionnaires que vous renseignez sont très utiles pour répondre à ces questions. Toutefois, elles n'y contribuent que partiellement. C'est tout l'intérêt des échantillons de sang qui vous sont prélevés à différentes consultations. Certains d'entre eux sont stockés au Centre de Ressources Biologiques de l'Hôpital Bichat pour des analyses ultérieures. A ce titre, plusieurs projets de recherche ont été déposés afin d'étudier certains marqueurs biologiques qui sont mesurés le plus souvent dans le sérum. Ils sont appelés « biomarqueurs ». Les biomarqueurs peuvent être utiles, à la phase très débutante de la maladie lorsque le diagnostic est incertain, à la phase diagnostique pour connaître le pronostic et les

traitements auxquels le malade est le plus susceptible de répondre mais aussi pour évaluer l'activité de la maladie lorsque les paramètres habituels font défaut et pour gérer les traitements déjà en place.

La majorité des études menées jusqu'à présent ont évalué des biomarqueurs qui sont le reflet des mécanismes connus de la PR. Une équipe a ainsi montré que de nouveaux anticorps de la famille des ACPA pouvaient être complémentaires des classiques anti-CCP utilisés en pratique courante et faciliter un diagnostic plus précoce de la maladie. Par ailleurs, en analysant des molécules, appelées cytokines qui servent de messagers entre les cellules du système immunitaire, une autre équipe a mis en évidence un rôle-clé du lymphocyte B dans la phase initiale de la maladie avec pour corollaire des applications thérapeutiques potentielles. D'autres chercheurs ont identifié des biomarqueurs d'intérêt comme par exemple la molécule TRAIL à partir d'autres populations de

malades et les évaluent désormais dans la cohorte ESPOIR pour confirmer leur utilité clinique ou physiopathologique. C'est l'une des forces de la cohorte ESPOIR: valider ou non l'intérêt de ces marqueurs mais aussi, à l'avenir, celui des combinaisons de biomarqueurs.

Pour aboutir à la médecine personnalisée, grâce aux progrès technologiques récents, l'approche multiparamétrique, qui se définit par l'analyse simultanée d'un grand nombre de biomarqueurs à partir d'un seul échantillon sanguin, est sans doute la plus pertinente. En effet, la PR est une maladie hétérogène et il existe donc des sous-groupes de malades, ayant les mêmes manifestations cliniques, mais caractérisés par des profils biologiques (de biomarqueurs) différents. Cette approche devrait permettre de définir des profils biologiques propres à chaque sous-groupe de malades. Certains projets ont été déposés dans cette perspective. Les résultats ne sont pas toujours positifs. L'un

d'entre eux n'a pas confirmé l'intérêt d'une combinaison d'autoanticorps pour prédire à l'échelon individuel le pronostic de la maladie. D'autres, à n'en pas douter, seront couronnés de succès.

Coordination Générale

B. Combe, JP. Daurès, N. Rincheval

Comité de Pilotage

A. Cantagrel, B. Combe, JP. Daurès, M. Dougados, B. Fautrel, F. Guillemin, X. Le Loët, I. Logeart, Ph. Ravaut, A. Saraux, J. Sibilia

Centres Régionaux

Amiens : P. Fardellone, P. Boumier ; *Brest* : A. Saraux
Bordeaux : Th. Schaefferbeke ; *Lille* : RM. Flipo
Montpellier : B. Combe
Paris : F. Berenbaum, B. Fautrel, M. Dougados, X. Mariette, O. Meyer
Tours : Ph. Goupille ; *Rouen* : O. Vittecoq
Strasbourg : J. Sibilia ; *Toulouse* : A. Cantagrel

Coordination des Examens Biologiques

J. Benessiano, *Paris Bichat*

Coordination des Examens Radiologiques

V. Devauchelle, A. Saraux, *Brest*

ESPOIR

- **Promoteur** : Société Française de Rhumatologie
- **Soutien institutionnel** :
 - Société Française de Rhumatologie
 - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)
- **Soutien financier** :
 - Laboratoire Merck-Sharp & Dohme-Chibret
 - Laboratoires Pfizer, Abbott, Roche Chugai